

Neonatal Kolestaz ile Başvuran Konjenital Hipofiz Hormon Eksikliği Tanılı Yenidoğan Olgusu

A Newborn Presented with Cholestasis and Diagnosed with Congenital Pituitary Hormone Deficiency

Elif ÖZALKAYA¹, Arzu AKDAĞ², Esra Deniz PAPATYA³, Sevilay TOPÇUOĞLU¹

1. Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, İstanbul

2. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Yenidoğan Yoğun Bakım Ünitesi, Bursa

3. Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Endokrinoloji, Bursa

ÖZET

Konjenital hipofiz hormon eksikliği neonatal kolestazın sık olmayan nedenidir. Yenidoğan döneminde klinik bulguları kolestaz ve hipoglisemidir. Sezeryan ile, 37 haftalık, 3700 gr doğan kız bebekte postnatal birinci hafta hipoglisemi, 3. haftada kolestaz bulguları gelişti. Çoklu hipofiz hormon eksikliği saptandı. Büyüme hormonu tedavisi ile kolestaz bulguları düzeldi. Konjenital hipofiz hormon eksikliği, hipoglisemi ve kolestazı olan yenidoğanlarda ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: kolestaz; hipofiz; yenidoğan

SUMMARY

An infrequent reason of neonatal cholestasis is congenital pituitary hormone deficiency.

Clinical manifestations of cholestasis and hypoglycaemia developed in a girl baby born with caesarean section at gestational week 37, with a birth weight of 3700 g. Hypoglycemia symptoms developed at postnatal first and cholestasis at postnatal third week. Multiple pituitary hormone deficiency was identified. Cholestasis symptoms recovered with growth hormone therapy. Congenital pituitary hormone deficiency should be kept in mind in the newborns with hypoglycemia and cholestasis

Keywords: cholestasis; pituitary; newborn

GİRİŞ

Neonatal kolestaz 1/2500 canlı doğumda bir görülmektedir (1). Sık olmayan nedenlerinden biri konjenital hipofiz hormon eksikliğidir. Konjenital hipofiz hormon eksikliğinde adrenokortikotropik hormon (ACTH), tiroid stimulan hormon (TSH), growth hormon (GH), prolaktin, luteinizan hormon (LH) /foliküler uyarıcı hormon (FSH) ve antidiüretik hormon (ADH)'de hem izole hemde kombine eksiklikler meydana gelmektedir (2). Çoğul hipofiz hormon eksikliğine sekonder kolestazı olan yaklaşık 50 vaka bildirilmiştir (3, 4).

Kolestaza hangi hormon eksikliğinin neden olduğu açık değildir (5). Klinik olarak indirekt hiperbilirubinemi, sonrasında direkt hiperbilirubinemi, kolestaz devam ederse karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme meydana gelir (6). Hormon replasman tedavisi (HRT) ile kolestaz ve karaciğer fonksiyon testleri düzelmektedir (1). Biz bu olgu sunumunda neonatal kolestazın sık olmayan nedeni konjenital çoğul hipofiz hormon eksikliği olan bir yenidoğanı sunduk.

OLGU

Otuzyedi yaşındaki annenin üçüncü gebeliğinden üçüncü canlı doğum olarak 37. gestasyon haftasında ağırlığı 3900 gr (3,33 SDS), boyu 52 cm (1,22 SDS), baş çevresi 35 cm (0,36 SDS) olarak, sezaryen (C/S) ile doğan kız bebek postnatal 3. gününde hipoglisemi nedeni ile yenidoğan yoğun bakım servisine yatırıldı.

Hastanın fizik muayenesinde orta yüzde hipoplazi ve belirgin frontal çıkıklık mevcuttu. Anne ve babası birinci derece kuzen olan hastanın yedi ve beş yaşındaki iki erkek kardeşinde hastalık öyküsü yoktu. Hipoglisemi nedeni ile yatırılan hastaya 6 mg/kg/dk glukoz infüzyonu başlandı. Total bilirubin 15 mg/dl (0-13 mg/dl), indirekt bilirubin 14mg/dl olan hastaya indirekt hiperbilirubinemisi nedeni ile 2 gün fototerapi verildi. Oral beslenen, hipoglisemisi ve hiperbilirubinemisi olmayan hasta taburcu edildi.

İletişim

Sorumlu Yazar: Dr. Elif ÖZALKAYA

Adres: Zeynep Kamil Kadın Doğum ve Çoc. Hast. Eğt. ve Arş.

Hast. Burhanettin Üstünel Cad. No:10 İstanbul, 34668, Türkiye

Tel: +90 (533) 216 24 57

E-Posta: elifozalkay@gmail.com

Makale Geliş: 23.06.2016

Makale Kabul: 06.12.2016

DOI: http://dx.doi.org/10.16948/zktb.????????

22 günlük iken poliklinik kontrolünde total bilirubin 11,3 mg/dl (0- 1 mg/dl), direkt bilirubin 2,62 mg/dl (0- 0,3 mg/dl), AST:83 U/L (0-40 U/L), ALT:33 U/L (0- 41 U/L), GGT:39 U/L (8- 61 U/L) bulundu. Kolestaz nedeni ile ikinci kez yenidoğan yoğun bakım servisine yatırıldı. İki kez hipoglisemisi (venöz kan şekeri 37 ve 35 mg/dl) olan hastanın hipoglisemi sırasında, insulin düzeyi 1,1 U/ml, kortizol 1 µg/ dl (2.8-23 µg/dl) ve GH 1,65 ng/ ml (7.91 ± 5.57 ng/ml) düzeyleri saptandı. Tiroid fonksiyon testleri (TSH 6 mg/dl, serbest FT4: 0,53 mg/ dl) santral hipotiroidi ile uyumlu olan hastanın prolaktin (5,2 ng/ml) (30-495 ng/ml) düzeyi de yenidoğan dönemine göre düşük olarak değerlendirildi. Hastanın LH 0 IU/L (0,50±0.25 U/I), FSH 0.07 IU/L (7.07±5.92 IU/I) bulundu (Tablo 1).

Bu bulgularla hastada çoğul hipofizer hormon eksikliği düşünüldü. Batın ultrasonu, ekokardiografi, Tandem Mass, idrar ve kan aminoasitleri, idrar organik asit analizi normal bulundu. Toxoplazma, rubella, sitomegalovirus ve herpes virüs serolojisi negatif idi. Hipofiz MR 'ı normal bulundu. Hastaya 25. Gün hidrokortizon 10 mg/m²/gün dozunda üç dozda başlandı. Bir hafta sonra hastaya 10 µg/kg/gün dozunda levotiroksin başlandı.

Tablo 1: Konjenital hipofiz hormon eksikliği olan hastanın hormon profili.

Postnatal	Kortizol	ACTH	TSH	PRL	GH	LH	FSH
22.gün	1 (2.8-23) µg/dl	11,7 (6-48) pg/ml	1,89	5,2 (30-495) ng/ml	1,65 (7.91 ± 5.57) ng/mL	0.1 (0,50±0.25) U/I	0,07 (7.07±5.92) IU/I

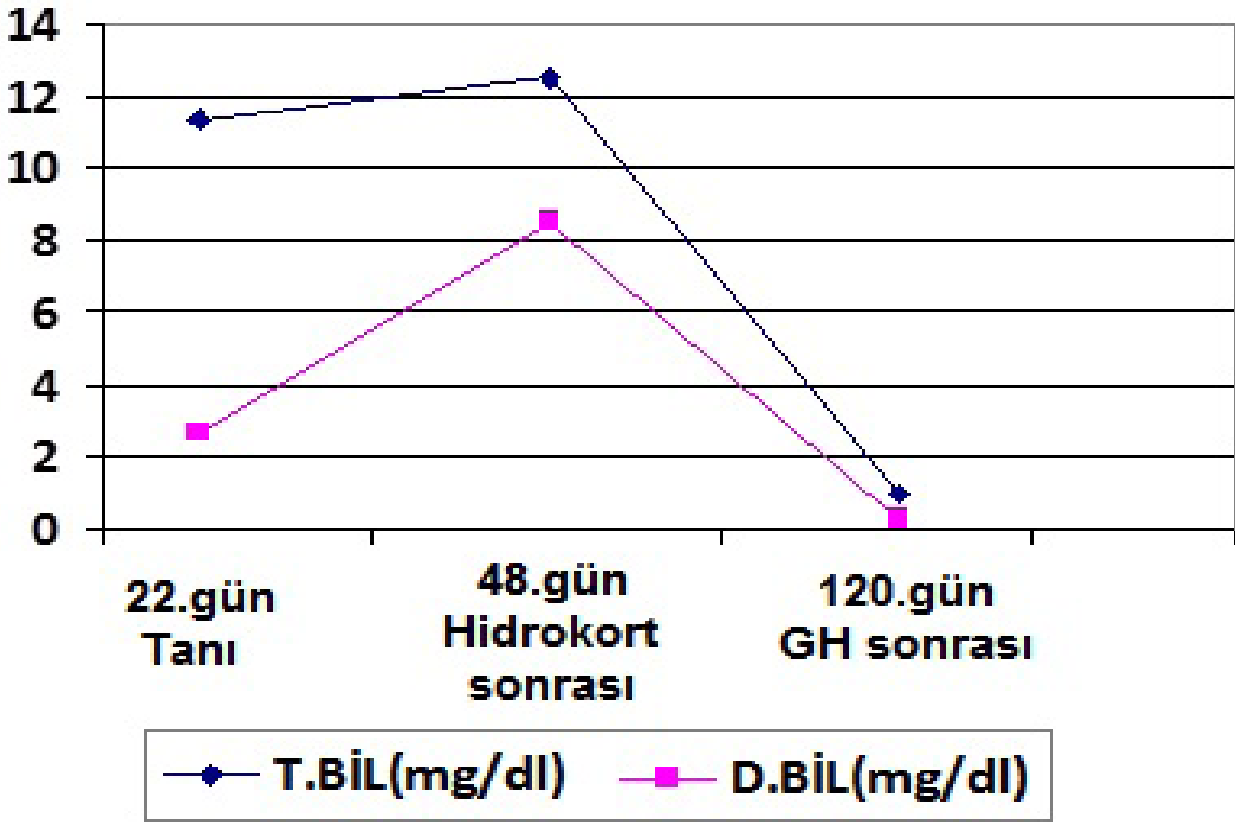
Tablo 2: Hastanın hormon replasman tedavisi ile takipteki karaciğer fonksiyon testleri .

	ALT	AST	GGT	T. BİL	D. BİL
22. gün	33 U/L	83 U/L	39 U/L	11,3 mg/dl	2,62 mg/dl
25. gün Levotroksin ve hidrokortizon					
48. gün	30 U/L	128 U/L	39 U/L	12,5 mg/dl	8,5 mg/dl
50. gün GH					
120. gün	20 U/L	53 U/L	17 U/L	1 mg/dl	0,3 mg/dl

Postnatal 48. gününde total bilirubin 12,5 mg/dl, direkt bilirubin 8,5 mg/dl, aspartat aminotransferaz (AST) 128 U/L, alanin aminotransferaz (ALT) 30 U/L, gamaglutamil transpeptidaz (GGT) 39 U/L bulundu. L- tiroksin ve hidrokortizon almakta olan bebeğe postnatal 50. Gününde GH 0,35 mg/kg/hafta başlandı. GH başlandıktan sonra postnatal 120 günlük kolestaz bulguları düzeldi (total bilirubin 1 mg/dl, direkt bilirubin 0,3 mg/dl, AST:53 U/L, ALT:20 U/L, GGT: 17 U/L) (Tablo 2, Şekil 1). Son kontrolünde 14 aylık olan hastanın boyu 70 cm (-2.16 SDS) ağırlığı 7,3 kg (-3.33 SDS) saptandı. Hastanın GH tedavisi 0,35 mg/kg/hafta, levotiroksin 8 µg/kg/gün, hidrokortizon 12 mg/m²/gün dozlarında devam etmektedir. Hastanın bir yaşında yapılan Denver gelişimsel değerlendirilmesi yaşıyla uyumlu saptanmıştır.

TARTIŞMA

Konjenital hipopitüriazim çoğunlukla asemptomatiktir. Yenidoğan dönemindeki klinik bulguları letarji, kilo alımında azalma ve beslenme bozukluğudur. Yıllık insidansı yüzde 4,2'dir (7). Geciken tanı ile tekrarlayan hipoglisemi ve kortizol eksikliği yenidoğan mortalitesini arttırmaktadır (2, 8).



Şekil 1: Konjenital hipofiz hormon eksikliği olan hastanın, Hormon Replasman Tedavisi ile kolestaz izlemi.

Biz bu olguyu hipoglisemi ve neonatal kolestazi olan yenidoğanlarda konjenital hipopitüriazimin ayırıcı tanıda daha sık düşünülmesi için sunduk. Konjenital hipofiz hormon eksikliğinin hipoglisemi ve kolestaza neden olduğu ilk kez Blizzard ve Alberts tarafından bildirilmiş (9), en geniş olgu serisi 7 yılda 16 hastayı içeren Braslavsky ve arkadaşları tarafından sunulmuştur. Konjenital hipopitüriazmi olan 16 hastanın 12'sinde kombine hipopitüriazm saptanmıştır. Kolestaz başlangıç yaşı ortalama 18 gün, endokrinoloğa refere edilme ortalama 32 gün bulunmuştur. Konjuge bilirubin ortalama 4,85 mg/dl iken 10 hastanın transaminazları 2-10 katı artmış, GGT 8 hastada yükselmiş, 14'ünde spontan düzelen, 9'unda rekürren, 8'inde ciddi semptomatik hipoglisemi öyküsü saptanmıştır. Kombine hormon eksikliği olan bebeklerin hipofiz Mr'ında anterior hipofizde hipoplazi, agenezi, ya da incelme, posterior hipofiz sinyalinde ektopi ya da yokluk saptanmıştır (1). Bizim merkezimizde 2 yıl içerisinde bir yenidoğana kombine hipopitüriazim tanısı konulmuştur. Kolestaz başlangıç yaşı 22 gün, endokrinoloğa refere edilme 30 gündür. Konjuge bilirubin 8,5 mg/dl, AST 3 kat artarken, ALT ve GGT hafif yükselmiş, rekürren hipoglisemisi olmuştur. Bizim hastanın Hipofiz MR'ında Braslavsky 'dan farklı olarak patoloji saptanmamıştır. Braslavsky ve arkadaşlarının çalışmasında kombine hipofiz hormon eksikliği olan tüm hastalara hidrokortizon ve levotiroksin başlanmış, ortalama 65. günde kolestaz

normale dönmüş. Ortalama 3,9 yıl izledikleri hastalarında normale dönmeyen karaciğer fonksiyon testi olmamıştır (1). Konjenital hipofiz hormon eksikliği olan infantlarda hormon replasman tedavisinin hidrokortizon, levotiroksin ve büyüme hormonu etkilerini değerlendiren Binder ve arkadaşlarının çalışmasında 88. Günde (10), Spray ve arkadaşlarının çalışmasında (11) 42. Günde kolestaz bulgularında düzelme saptanmıştır. Bizim olgumuzda ise levotiroksin ve hidrokortizon tedavisi ile kolestaz ve karaciğer fonksiyon testleri düzelmemiştir. Braslavsky'dan farklı olarak GH başlandıktan 70 gün, postnatal 120. gününde kolestazı düzelmiştir. Konjenital hipofiz hormon eksikliğinde hangi hormon eksikliğinin kolestaza neden olduğu bilinmemektedir (5). Adrenalleri alınan hayvanlarda kortizol eksikliği ile safra akımının azaldığı gösterilmiştir. GH safra asit sekresyon ve biosentezini etkilemektedir (10). Bizim hastamızda GH'dan, Binder ve Spray'ın çalışmasında hidrokortizon, levotiroksin ve GH'dan sonra kolestazın düzelmesi nedeni ile konjenital hipofiz hormon eksikliğinde kolestazın düzelmesinde primer rol oynayan hormonun GH olduğu düşünülmüştür.

Sonuç olarak hipoglisemi ve neonatal kolestazi olan yenidoğanlarda konjenital hipofiz hormon eksikliği düşünülmelidir. Kolestazın remisyonu için kortizolden çok büyüme hormon replasman tedavisi geçiktirilmeden başlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Braslavsky D, Keselman A, Galoppo M, Lezama C, Chiesa A, Galoppo C et.al. Neonatal cholestasis in congenital pituitary hormone deficiency and isolated hypocortisolism: characterization of liver dysfunction and follow-up. *Arg Bras Endocrinol Metab.* 2011;55:622-627
2. Choo-Kang LR, Sun CJ, Counts DR. Clinical case seminar. Cholestasis and hypoglycemia: manifestations of congenital anterior hypopituitarism. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:2786-2789.
3. Leblanc A, Odievre M, Hadchouel M, Gendrel D, Chaussain JL, Rappaport R. Neonatal cholestasis and hypoglycemia: possible role of cortisol deficiency. *J Pediatr.* 1981;99:577-580
4. De Salvo D, Pohl JF, Wilson DP, Byrant W, Easley D, Greene J. et.al. Cholestasis secondary to panhypopituitarism in an infant. *J Natl Med Assoc* 2008;100:342-344.
5. Bauman JW, Chang BS, HallBauman JW, Chang BS, Hall FR. The effects of adrenalectomy and hypophysectomy on bile flow in the rats. *Acta Endocrinol.* 1966;52:404.
6. Karnsakul W, Sawathiparnich P, Nimkarn S, Likitmaskul S, Santiprabhob J, Aanpreung P. Anterior pituitary hormone effects on hepatic functions in infants with congenital hypopituitarism. *Annals of Hepatology.* 2007;6:97-103.
7. Moyer V, Freese DK, Whittington PF, Olson AD, Brewer F, Colletti RB, et.al. North American Society for Pediatric Gastroenterology. Hepatology and Nutrition. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:115-128.
8. Ellaway CJ, Silink M, Cowell CT, Gaskin KJ, Kamath KR, Donaghue, et al. Cholestatic jaundice and congenital hypopituitarism. *J Paediatr Child Health* 1995 ;31:51-53.
9. Blizzard RM, Alberts M. Hypopituitarism, hypoadrenalism and hypogonadism in the newborn infant. *J Pediatr.* 1956;48:782-92. *Paediatr Child Health.* 1995;31:51-53.
10. Binder G, Martin DD, Kanther I, Schwarze CP, Ranke MB. The course of neonatal cholestasis in congenital combined pituitary hormone deficiency. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:695-701.
11. Spray CH, Mckiernan P, Waldron KE, Shaw N, Kirk J, Kelly DA. Investigation and outcome of neonatal hepatitis in infants with hypopituitarism. *Acta Paediatr.* 2000;89:951-954.